

(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 특허공보(B1)

(51) Int. Cl. 6		(11) 등록번호	특1996-0011390
C07D 401 /12		(24) 등록일자	
(21) 출원번호	특1993-0007197	(65) 공개번호	특1999-0000001
(22) 출원일자	1993년04월28일	(43) 공개일자	1999년01월01일
(73) 특허권자	주식회사코오롱 하기주 서울특별시 중구 무교동 45번지		
(72) 발명자	김상호 경기도 부천시 원종동 삼신아파트 다동 401호 백성인 경기도 용인군 구성면 진주빌라 302 김기석 경기도 수원시 팔달구 매탄동 삼성아파트 2차 1동 207호		
(74) 대리인	박사룡		
심사관 : 민만호 (책자공보 제4609호)			
(54) 벤즈이미다졸 유도체의 제조방법			

요약

내용 없음.

명세서

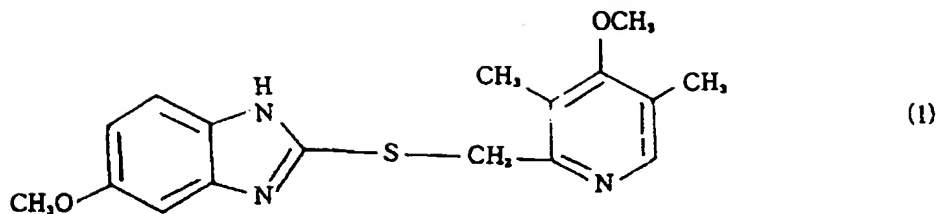
[발명의 명칭]

벤즈이미다졸 유도체의 제조방법

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 벤즈이미다졸 유도체, 특히, 공지의 화합물로서 위산분비를 억제하며 위궤양, 십이지장궤양 및 위염을 포함하는 위장질환의 치료에 유용한 다음 구조식(1)의 5-메톡시-2-[[4-메톡시-3,5-디메틸-2-피리딜)메틸]설퍼닐]벤즈이미다졸을 제조하는 방법에 관한 것이다.

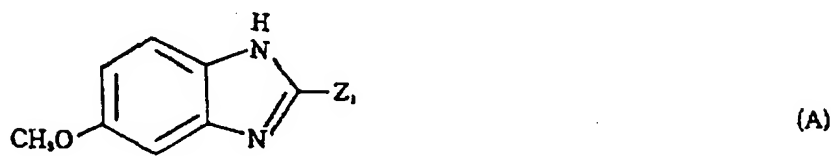
화학식 1



상기 구조식(I)의 화합물을 제조하는 공지의 방법은 미합중국특허 제4,182,766호, 제 4,255,431호 및 제4,472,409호, 일본공개특허 제 57-53,406호, 제 58-39,622호, 대한민국공개특허 제 84-1156호 등에 기술되어 있는데 이들 제조방법을 살펴보면 다음과 같다.

1. 다음 일반식(A)의 벤즈이미다졸 유도체와 일반식(B)의 피리딘 메틸 유도체를 반응시켜서 구조식(I)의 화합물을 제조하는 방법.

화학식 2



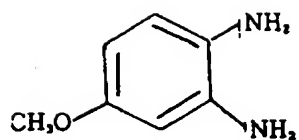
화학식 3



(식중, Z₁, Z₂ 중 하나는 머캅토기(SH)이고, 다른 하나는 반응성 에스테르화기이다.)

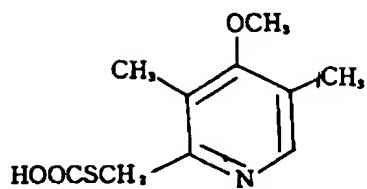
2. 다음 일반식(C)의 o-페닐렌디아민 유도체와 일반식(D)의 피리딘산 유도체를 반응시켜 구조식(I)의 화합물을 제조하는 방법.

화학식 4



(C)

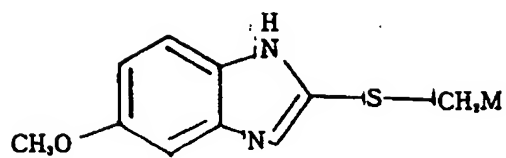
화학식 5



(D)

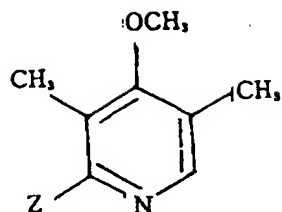
3. 다음 일반식(E)의 벤즈이미다졸 유도체와 일반식(F)의 피리딘 유도체를 반응시켜 구조식(1)의 화합물을 제조하는 방법

화학식 6



(E)

화학식 7



(F)

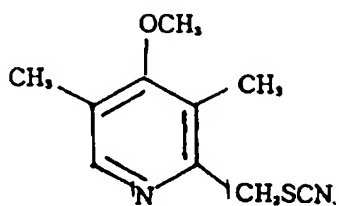
(식중, M은 금속으로 칼륨, 나트륨, 리튬이고 Z는 반응성 에스테르화 히드록시기이다.)

앞에서 살펴본 공지의 제조방법은 일반식(D)나 (E)와 같이 반응출발물질의 제조가 매우 어렵거나 또는 중간체 화합물이 불안정하기 때문에 목적화합물의 제조수율이 극히 저조한 문제점이 있으며, 머캅토벤즈이미다졸 유도체 등은 고가의 화합물인 관계로 경제성이 떨어지는 단점이 있다.

이에, 본 발명은 상기의 제조방법과는 상이하면서 보다 경제적이며 제조공정이 용이하고 목적화합물의 수율이 크게 개선된 새로운 제조방법을 제공하는데 그 목적이 있다.

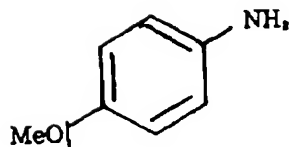
곧, 본 발명은 벤즈이미다졸 유도체를 제조함에 있어서, 다음 구조식(II)의 피리딘 유도체와 구조식(III)의 아닐린 유도체를 반응시켜서 다음 구조식(IV)의 아미딘 유도체를 제조하고, 제조된 구조식(IV)의 화합물을 N-클로로화반응을 통해 다음 구조식(V)의 반응중간체를 제조한 후 계속적으로 산화적 고리화반응(Oxidative Cyclization)을 통해서 상기 구조식(I)의 목적 화합물을 제조할 수 있는 경제적인 제조방법을 제공한다.

화학식 8



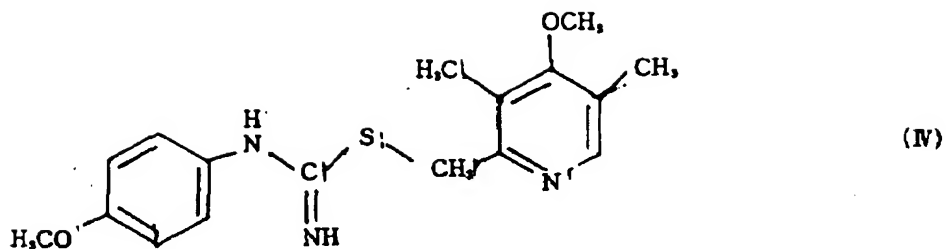
(II)

화학식 9

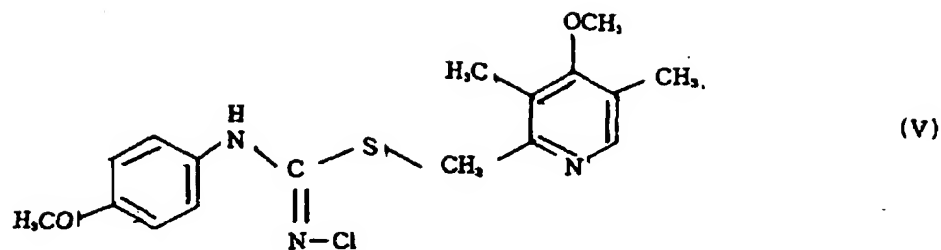


(III)

화학식 10



화학식 11



이하, 본 발명을 상세히 설명한다.

본 발명에 있어서, 출발물질인 구조식(II)의 피리딘 메틸 티오시아네이트 유도체는 공지의 방법에 의하여 제조되는 바, 공지의 화합물인 다음 구조식(VI)의 3,5-디메틸-4-메톡시-2-할로메틸피리딘과 다음 구조식(VII)의 티오시아네이트를 메탄올, 에탄올, 이소프로필 알코올 등과 같은 알코올 용매에서 반응시켜 용이하게 제조할 수 있다. 상기의 반응에서 반응용매로는 에탄올이 가장 좋으며 티오시아테이트로는 소듐 티오시아네이트, 포타슘 티오시아네이트 또는 암모늄 티오시아네이트를 사용할 수 있다.

화학식 12



MSCN

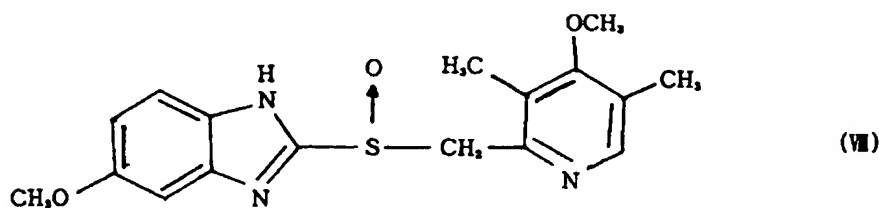
(VI)

식중, M은 Na, K 또는 NH를 나타낸다.]

상기와 같이 제조한 구조식(II)의 화합물을 디클로로메탄, 디클로로에탄 또는 테트라클로로에탄과 같은 비극성 비양자성 용매 중에서 알루미늄 클로리드를 사용하여 구조식(III)의 2-메톡시아닐린과 1~3시간동안 환류반응시켜서 구조식(IV)의 화합물을 높은 수율로 얻는다. 이때, 알루미늄 클로리드는 상기 구조식(III) 화합물1당량에 대하여 1~3당량을 사용할 수 있으나, 바람직하게는 1~1.7당량을 사용하는 것이 좋다. 또한, 상기 구조식(IV)의 화합물은 하이드로 클로리드의 부가물로 수득하는 것이 더욱 좋다.

상기의 반응을 통해서 제조한 구조(IV)의 화합물을 디클로로메탄과 같은 비극성 비양자성 용매와 물의 혼합용매중에서 소듐 하이포클로리트와 20℃ 내지 50℃에서 반응시켜 구조식(V)의 화합물을 제조하고, 이 화합물을 알코올과 물의 혼합용매중에서 수산화나트륨, 수산화칼륨 등과 같은 알칼리 화합물과 1 내지 2시간 동안 환류반응시켜서 목적화합물인 상기 구조식(1)의 벤즈이미다졸 유도체를 높은 수율로 얻게 된다. 상기 반응에 있어서 소듐 하이포클로리트는 상기 구조식(IV)의 화합물 1당량에 대하여 1 내지 2당량 사용하는 것이 좋으나 더욱 좋기로는 1 내지 1.3당량을 사용하는 것이 바람직하다. 상기 구조식(IV)의 화합물로부터 상기 구조식(1)의 벤즈이미다졸 유도체를 얻기 위해서 더욱 좋기로는 구조식(V)의 N-클로로카르복사미딘 유도체를 분리하지 않고 계속적으로 반응시키는 바, 상기 구조식(IV)의 화합물을 50% 메탄올 수용액에서 소듐 하이포클로리트와 상온에서 반응시켜 N-클로로카르복사미딘 유도체를 중간체로 얻고 여기에 탄산나트륨 포화 수용액을 가한 후 1 내지 2시간 동안 환류반응을 진행시켜 목적화합물인 상기 구조식(1)의 벤즈이미다졸 유도체를 수득하는 것이 바람직하다.

상기의 본 발명에 의한 공정을 통해서 얻어지게 되는 상기 구조식(1)의 벤즈이미다졸 유도체를 과산화제를 사용하여 공지의 방법으로 산화시키면 일반명이 오메프라졸인 다음 구조식(VIII)의 벤즈이미다졸 유도체가 얻어진다.



이와 같이, 본 발명은 공지의 제조방법과는 제조공정이 상이할 뿐 아니라, 수율이 매우 높고 공정이 용이하며 또한, 매우 저가의 출발물질들을 사용하는 관계로 경제성이 뛰어난 특징이 있다.

이하, 본 발명을 실시예 등에 의거하여 더욱 상세히 설명하면 다음과 같으며, 본 발명이 다음 실시예에 의해 한정되는 것은 아니다.

[참고예 1]

5-디메틸-4-메톡시-2-티오시아노메틸피리딘(II)의 제조

3,5-디메틸-4-메톡시-2-티클로로메틸피리딘 37.2g(0.2몰)을 에탄올 250ml에 넣고 5℃ 정도의 저온에서 소듐 티오시아네이트 17.84g(0.22몰)을 30분간에 걸쳐 서서히 가한 후 30분간 교반한 후 반응온도를 올려 3 내지 5시간 동안 환류반응을 시켰다. 반응이 종결되면 실온으로 냉각하고 생성된 염화나트륨을 여과하여 제거한 후 용매를 감압하에 증류시켰다. 잔사에 물과 메틸렌클로리드를 가하여 층분리를 한 후 유기층을 모아서 무수 황산마그네슘으로 건조시키고 용매를 감압증류하여 표제의 화합물 40.82g(98%)을 얻었다.

원소분석치($C_{10}H_{12}N_2OS$)

이론치 : C : 57.67, H : 5.80, N : 13.45

실측치 : C : 57.69, H : 5.83, N : 13.64

[실시예 1]

1). N-(4-메톡시페닐)-[[[2-(3,5-디메틸-4-메톡시)피리딘]메틸]티오]카르복사미딘(IV)의 제조

4-메톡시아닐린 25그램(203밀리몰)과 3,5-디메틸-4-메톡시-2-티오시아노메틸피리딘 42.3그램(203밀리몰)을 테트라클로로에탄 200밀리리터에 넣어 용해한 후 상온에서 알루미늄 클로리드 27.1그램(203밀리몰)을 첨가하고 1시간 동안 환류반응을 시켰다. 반응이 완결되면 반응혼합액의 온도를 상온으로 낮춘 후 과량의 5N 수산화나트륨 수용액을 가하여 반응중 생성된 알루미늄 클로리드 부산물을 분해하고 여기서 생성된 수산화알루미늄을 증류수 200밀리리터를 첨가하여 용해하고 여기에 메틸렌클로리드 150밀리리터를 가하여 층분리를 시켰다.

여기에서 얻어진 유기층을 증류수로 세척한 후 무수 황산마그네슘으로 건조시키고 용매를 감압증류하여 표제의 화합물 61.0그램(92%)을 얻었다.

원소분석치($C_{17}H_{21}N_3O_2S$)

이론치(%) : C : 61.6, H : 6.39, N : 12.69

실측치(%) : C : 61.71, H : 6.43, N : 12.73

2). N-클로로-N-(4-메톡시페닐)-[[[2-(3,5-디메틸-4-메톡시)피리딘]메틸]티오]카르복사민(V)의 제조

N-(4-메톡시페닐)-[[[2-(3,5-디메틸-4-메톡시)피리딘]메틸]티오]카르복사민 30그램(90밀리몰)을 상온에서 증류수와 메틸렌클로리드 1:1 혼합용액 150밀리리터에 넣고 교반하면서 여기에 31.3밀리리터의 2.88M 소듐 하이포클로리트를 첨가하고 1시간 동안 상온에서 반응을 진행시킨 후 증류수와 메틸렌클로리드를 사용하여 층분리를 하고 여기에서 얻어진 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조시킨 후 감압증류하여 표제의 화합물 32.23그램(98%)을 얻었다.

원소분석치($C_{17}H_{21}ClN_3O_2S$)

이론치(%) : C : 55.81, H : 5.51, N : 11.48

실측치(%) : C : 55.84, H : 5.53, N : 11.51

3). 5-메톡시-2-[[[2-(4-메톡시-3,5-디메틸)피리딘]메틸]티오]벤즈이미다졸(1)의 제조

실시에 1~2)에서 얻어진 N-클로로-N-(4-메톡시페닐)-[[[2-(3,5-디메틸-4-메톡시)피리딘]메틸]티오]카르복사민 30그램(82밀리몰)을 50% 메탄올 수용액에 넣고 여기에 3.5그램의 수산화나트륨 수용액 10밀리리터를 가하여 1시간 동안 환류반응을 시켰다. 반응이 완결된 후 반응액의 온도를 상온으로 내린 후 묽은 염산으로 pH를 6으로 조절하고 메틸렌클로라이드와 증류수를 사용하여 유기층을 충분히 분리시켜 무수 황산마그네슘으로 건조하고 감압증류하여 목적화합물인 표제의 25.2그램(93%)을 얻었다.

¹H NMR(CDCl₃/TMS) ppm(δ), 2.23(3H, s), 2.30(3H, s), 3.77(3H, s), 4.38(2H, s), 6.78~7.61(3H, s), 8.18(1H, s)

[실시에 2]

5-메톡시-2-[[[2-(4-메톡시-3,5-디메틸)피리딘]메틸]티오]벤즈이미다졸(1)의 제조

실시에 1-1)에서 얻어진 N-(4-메톡시페닐)-[[[2-(3,5-디메틸-4-메톡시)피리딘]메틸]티오]카르복사민 30그램(90밀리몰)을 50% 메탄올 수용액 200밀리리터에 넣고 교반하면서 상온에서 2.88M의 소듐하이포클로라이트 31.3밀리리터(90밀리몰)를 가한 후 1시간 동안 상온에서 교반하여 중간체인 구조식(V)의 N-클로로카르복사미딘 유도체를 제조하고 계속적으로 여기에 12.4그램의 탄산나트륨 포화수용액을 첨가하여 1시간 동안 환류반응을 시켰다. 반응이 완료된 후 반응온도를 상온으로 내린 후 증류수와 메틸렌클로라이드를 사용하여 유기층을 분리시키고 유기층을 무수황산마그네슘으로 건조하고 감압증류하여 목적화합물인 표제의 화합물 29.05그램(98%)을 얻었다.

[참고예 2]

5-메톡시-2-[[[2-(3,5-디메틸-4-메톡시)피리딘]메틸]설퍼닐]벤즈이미다졸(VIII)의 제조

상기 실시에 2에 따라 제조된 5-메톡시-2-[[[2-(3,5-디메틸-4-메톡시)피리딘]메틸]티오]벤즈이미다졸 24.9그램(75.6밀리몰)을 메틸렌클로라이드 200밀리리터에 녹이고 반응용액의 온도를 -30℃로 조절하였다. 여기에 탄산수소나트륨 포화수용액 70밀리리터를 첨가하고, 75% 메타클로로퍼옥시벤조익산 17.68그램(75.6밀리몰)을 메틸렌클로라이드 50밀리리터에 녹인 용액을 동일온도에서 1시간 동안 적가한 후 반응온도를 서서히 0℃로 올려서 40분 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후 탄산수소나트륨 포화수용액과 메틸렌클로라이드를 각각 100밀리리터씩 넣고 유기층을 분리한 후 무수 황산마그네슘으로 탈수시키고 여과하여 감압증류시켰다. 이와 같이 얻은 잔사에 아세톤과 이소프로필에테르를 가하여 결정화시켜 백색 결정의 표제화합물(VIII) 22.7그램(87%)을 얻었다.

¹H NMR(CDCl₃) : ppm(δ), 2.17(3H, s), 2.21(3H, s), 3.59(3H, s), 3.41(3H, s), 4.82(2H, s), 6.79~7.82(3H, s), 8.20(1H, s)

[비교실시에 1]

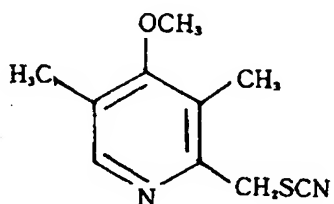
5-메톡시-2-[[[2-(3,5-디메틸-4-메톡시)피리딘]메틸]티오]벤즈이미다졸의 제조

대한민국 특허공고 88-1714호에 기재된 실시예의 의거하여, 3,5-디메틸-4-메톡시-2-클로로메틸피리딘 염산염 22.2그램(0.1몰)과 5-메톡시-2-머캅토 벤즈이미다졸 17.9그램(0.1몰)을 메탄올 250밀리리터에 용해시킨 후 이 용액에, 증류수 25밀리리터에 용해시킨 수산화나트륨 4그램(0.1몰)을 첨가하고 이 혼합물을 6시간 동안 환류시킨 후 냉각하고 여기에 증류수 500밀리리터를 가해서 희석시켰다. 생성된 혼합물에 메틸렌클로라이드를 첨가해서 추출하고 건조 및 증발시킨 후 잔류물을 아세토니트릴을 사용해서 재결정하여 유리 염기형으로 표제의 물질 25.7그램(73%)을 얻었다.

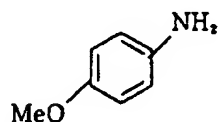
(57) 청구의 범위

청구항 1. 다음 구조식(II)의 화합물을 비극성 비양자성 용액중에서 금속촉매를 사용하여 다음 구조식(III)의 아날린

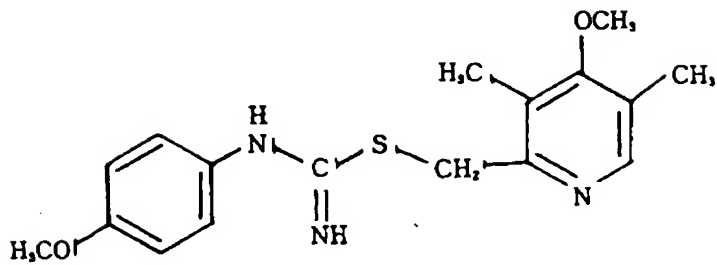
유도체와 반응시켜 다음 구조식(IV)의 화합물을 제조하고, 이 화합물을 산화적 고리화반응(Oxidative Cyclization)을 시켜 다음 구조식(I)의 벤즈이미다졸 유도체를 제조하는 방법.



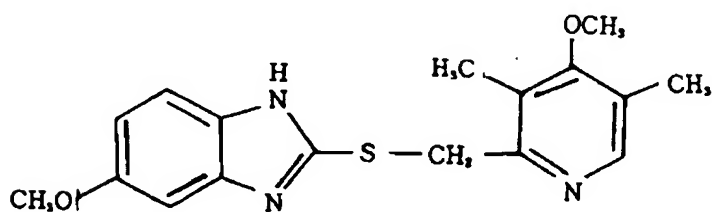
(II)



(III)



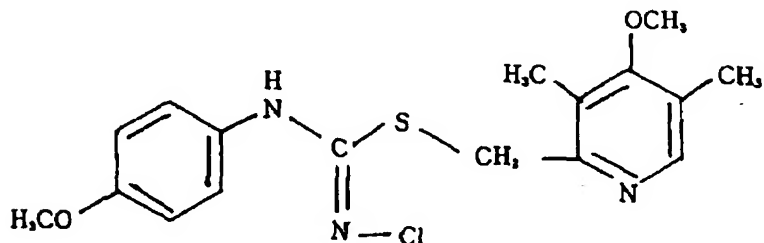
(IV)



(I)

청구항 2. 제1항에 있어서, 금속촉매가 알루미늄클로리드인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 3. 제1항에 있어서, 산화적 고리화반응시 다음 구조식(V)의 중간체를 거쳐 연속반응(in-situ)으로 상기 구조식(I)의 화합물을 제조하는 것을 특징으로 하는 방법.



(V)

청구항 4. 제3항에 있어서, 소듐 하이포클로리드를 사용하여 상기 구조식(V)의 중간체를 제조하는 것을 특징으로 하는 방법.